

⑪ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication : 2 699 918  
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

⑫ N° d'enregistrement national : 92 15919

⑫ Int Cl<sup>8</sup> : C 07 D 403/12, A 61 K 31/495(C 07 D 403/12, 295:10, 209:16)(C 07 D 403/12, 295:26, 209:16)(C 07 D 403/12, 295:088, 209:16)

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫ Date de dépôt : 30.12.92.

⑫ Priorité :

⑦ Demandeur(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT — FR.

⑦ Inventeur(s) : Halazy Serge, Perez Michel et Briley Michael.

⑫ Date de la mise à disposition du public de la demande : 01.07.94 Bulletin 94/26.

⑫ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule.

⑫ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

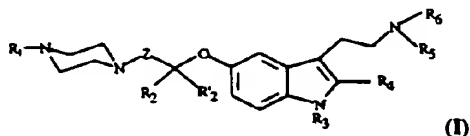
⑦ Titulaire(s) :

⑦ Mandataire : Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf Warcoin Ahner.

⑫ Ligands sélectifs des récepteurs 5HY1D-5HT1B dérivés d'indole-pipérazine utiles comme médicaments.

⑫ La présente invention se rapporte à de nouveaux composés indoliques dérivés de pipérazine, à des procédés pour leur préparation et à leurs utilisations thérapeutiques.

Les composés répondent à la formule (I):



dans laquelle

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire ou un radical phényle, benzyle, cycloalkyle, polycycloalkyle, dibenzocycloalkyle, dibenzooxépine, dibenzozépépine, dibenzothiépépine, benzopyrrolocycloalkyle, benzothiénylocycloalkyle, naphthyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, aryle, acyle, alcoxy et alkyl thio.

Z représente C=O, SO<sub>2</sub>, ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, dans lequel n est compris entre 1 et 5, et dans laquelle les autres radicaux R comportent notamment un atome d'hydrogène.

FR 2 699 918 - A1



La présente invention se rapporte à de nouveaux composés indoliques dérivés de pipérazine, à des procédés pour leur préparation et à leurs utilisations thérapeutiques.

Au cours des vingt dernières années, des progrès considérables ont été accomplis dans la compréhension de la biochimie et de la physiologie de la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) tant au niveau du système nerveux central qu'au niveau cardiovasculaire. C'est ainsi qu'il a été démontré que la sérotonine pouvait jouer un rôle dans certaines maladies telles que la dépression, la douleur, les désordres compulsifs obsessionnels, l'obésité, la schizophrénie, l'anxiété, certains dysfonctionnements sexuels, la migraine et autres désordres vasospasmodiques. La découverte des différentes sous-classes des récepteurs de la sérotonine a stimulé la recherche de ligands sélectifs (cf. R.A. Glennon, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 14, 35-47, 1990 ; A.W. Schmidt, S.J. Peroutka, *FASEB J.* 3, 2242-2249, 1989) afin de mieux cerner la signification pharmacologique de chacun de ces sous-types de récepteurs, et de pouvoir identifier de nouveaux agents thérapeutiques sélectifs, non toxiques et dénués d'effets secondaires indésirables (S. Langer, N. Brunello, G. Racagni, J. Mendlewicz, "Serotonin receptors subtypes : pharmacological significance and clinical implications" Karger ed. (1992) ; B.E. Leonard, *Int. Clin. Psychopharmacology*, 7, 13-21 (1992) ; D.G. Grahame-Smith, *Int. Clin. Psychopharmacology*, 6, suppl. 4, 6-13 (1992)).

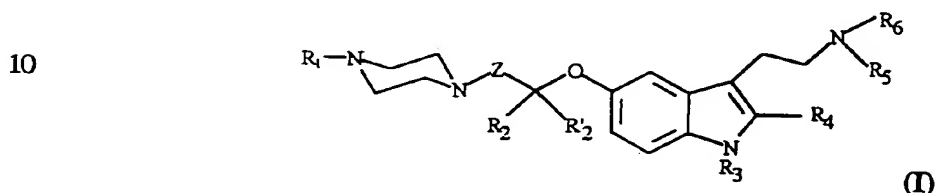
Les composés selon la présente invention sont des ligands puissants et sélectifs des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine et plus particulièrement du récepteur récemment décrit comme récepteur 5HT<sub>1B</sub> et/ou 5HT<sub>1D</sub>. Les médicaments selon la présente invention trouvent leur emploi dans le traitement tant curatif que préventif des désordres liés à la sérotonine.

La demande de brevet d'invention FR267 1971 décrit une classe de dérivés 5-O-carboxyméthylés de la tryptamine qui sont doués d'une bonne affinité pour les récepteurs 5HT<sub>1D</sub> et peuvent en conséquence agir comme agents thérapeutiques pour le traitement de la migraine. Néanmoins, l'application

FR 267 1971 en aucun cas, ne décrit ni ne suggère les dérivés de pipérazine décrits dans la présente invention.

5

La présente invention concerne des composés de formule :



15 leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I) :

20 **R<sub>1</sub>** représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire ou un radical phényle, benzyle, cycloalkyle, polycycloalkyle, dibenzocycloalkyle, dibenzooxépine, dibenzoazépine, dibenzothiépine, benzopyrrolocycloalkyle, benzothiénocycloalkyle, naphthyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, aryle, acyle, alcoxy et alkyl thio.

25

**Z** représente C=O, SO<sub>2</sub>, ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> dans lequel n est compris entre 1 et 5.

30

**R<sub>2</sub>** représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire, ou, un radical phényle, benzyle, cycloalkyle, pyrrole, furane, pyridinyle, thiophényle, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, aryle, acyle, alcoxy et alkylthio.

35

- 5        R'<sub>2</sub>    représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire  
              ou un radical phényle.
- R<sub>3</sub>    représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou  
              linéaire, ou un radical benzyle ou phénéthyle.
- 10       R<sub>4</sub>    représente un atome d'hydrogène, de chlore, de fluor ou de brome ou  
              un radical alkyle linéaire ou ramifié.
- R<sub>5</sub>    représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire  
              ou un radical benzyle ou phénéthyle.
- 15       R<sub>6</sub>    représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou  
              ramifié, un radical acyle (COR<sub>7</sub>), acyloxy (CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>) ou acylamino  
              (CONHR<sub>7</sub>) dans lesquels R<sub>7</sub> représente un radical alkyle linéaire ou  
              ramifié, ou un radical phényle diversement substitué.
- 20       Dans les définitions qui précèdent et celles qui seront citées ci-après, sauf  
              mention contraire, les radicaux alkyles, alcoxy ou alkylthio contiennent 1 à 6  
              atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les portions cycloalkyle  
              contiennent 3 à 7 atomes de carbone et les portions polycycloalkyle  
25        contiennent 7 à 12 atomes de carbone. Dans la formule (I), les atomes  
              d'halogène sont préférentiellement les atomes de chlore, de fluor et de  
              brome.
- 30       Les composés de formule (I) contenant 1 ou plusieurs centres asymétriques  
              présentent des formes isomères. Les racémiques et les énantiomères purs de  
              ces composés font également partie de cette invention.
- L'invention comprend également les sels, solvats (par exemple hydrates) et  
              bioprécurseurs de ces composés acceptables pour l'usage thérapeutique.
- 35       Parmi les sels acceptables pour l'usage thérapeutique des indoles de formule  
              générale (I), on citera des sels formés par addition avec des acides

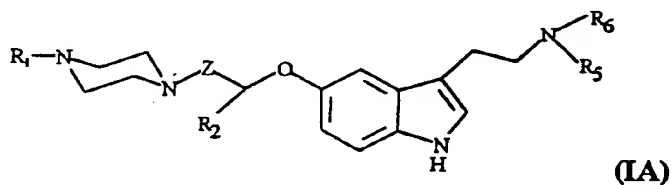
organiques ou minéraux et par exemple les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates, les fumarates et les maléates. D'autres sels peuvent être utiles dans la préparation des composés de formule (I), par exemple les adduits avec le sulfate de créatinine.

L'expression "bioprécurseurs" telle qu'elle est utilisée dans la présente invention s'applique à des composés dont la structure diffère de celle des composés de formule (I), mais qui, administrés à un animal ou à un être humain, sont convertis dans l'organisme en un composé de formule (I).

Une classe appréciée de composés selon l'invention consiste en ceux qui répondent à la formule générale (Ia)

15

20



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme précédemment dans la formule (I) et leurs sels, solvats (par exemple hydrates) et bioprécurseurs acceptables pour l'usage thérapeutique.

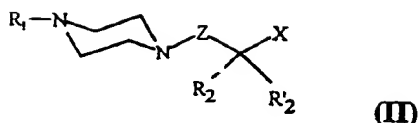
25

L'invention comprend également la préparation par les procédés généraux décrits ci-après des composés de formule générale (I) et de leurs sels, solvats (par exemple hydrates) ou bioprécurseurs acceptables pour l'usage thérapeutique.

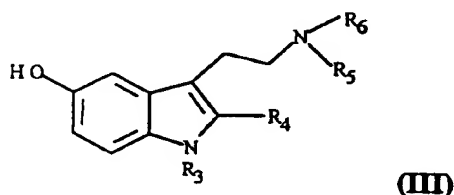
30

Selon un premier procédé générale (A) on peut préparer un composé de formule générale (I) en faisant réagir un composé de formule générale (II) :

35



dans laquelle  $R_1$ , Z,  $R_2$ ,  $R'_2$  sont définis comme dans la formule (I) et X est défini comme un groupe partant tel qu'un halogène (de préférence un atome de brome, d'iode ou de chlore) un mésylate, un tosylate ou un triflate avec un dérivé de la sérotonine de formule générale (III) :



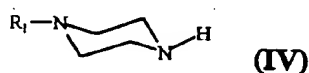
dans laquelle les résidus  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme décrits précédemment dans la formule (I) si ce n'est que  $R_6$  ne peut être un hydrogène. La préparation des dérivés de formule (I) dans lesquels  $R_6$  est un hydrogène est effectuée par hydrolyse d'un dérivé de formule (I) dans lequel  $R_6$  est un groupe COR ou  $CO_2R_7$ , de préférence  $CO_2R_7$  dans lequel  $R_7$  est préférentiellement un résidu <sup>t</sup>butyle ou benzyle. La transformation des composés de formule (I) dans lesquels  $R_6$  est un groupe  $CO_2^tBu$  (BOC) en composés de formule (I) dans lesquels  $R_6$  est un hydrogène est préférentiellement effectuée à l'aide d'un acide (tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide trifluoroacétique) dans un solvant organique tel que l'éther, le tétrahydrofurane, le toluène, le dichlorométhane ou le chloroforme à une température comprise entre  $-15^\circ C$  et  $40^\circ C$ .

La transformation des composés de formule (I) dans lesquels  $R_6$  est un groupe  $CO_2CH_2C_6H_5$  (communément appelé Z) en composés de formule (I) dans lesquels  $R_6$  est un hydrogène est préférentiellement effectuée par

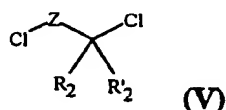
5 hydrogénation catalytique en utilisant préférentiellement du palladium sur charbon comme catalyseur, sous pression atmosphérique d'hydrogène, dans un solvant tel que le THF, l'éthanol, l'isopropanol pouvant contenir jusqu'à 10 % d'acide acétique ou citrique, à une température comprise entre 0° et 40°C.

10 La préparation des dérivés de formule (I) par condensation des dérivés de formule (II) avec les dérivés de formule (III) peut être réalisée, d'une manière générale, en présence d'une base organique (NaH, KH, Et<sub>3</sub>N, DBU, DBN, TMP, DIPEA, <sup>t</sup>BuOK) ou inorganique (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOH, NaOH, CaCO<sub>3</sub>...) dans un solvant anhydre tel que le THF, la DMF, le DMSO, l'acétone, la diéthylcétone, la  
15 méthyléthylcétone, l'acétonitrile ou la DME à une température comprise entre 20° et 140°C, en présence ou non d'un sel comme catalyseur et qui peut être KI, Bu<sub>4</sub>NI, LiI, AgBF<sub>4</sub>, AgClO<sub>4</sub>, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KF, Bu<sub>4</sub>NF ou CsF. Le choix des conditions expérimentales pour réaliser la condensation entre les dérivés de formule (II) et (III) pour obtenir les dérivés de formule (I) est  
20 bien évidemment dépendant de la nature des substituants dans les réactifs (II) et (III) et plus particulièrement de la nature des groupements Z, R<sub>2</sub> et R'<sub>2</sub>. A titre d'exemple, lorsque Z est une fonction carbonyle (CO), R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène et X un halogène, la condensation entre (II) et (III) pour donner (I) est effectuée préférentiellement à 80°C, dans la  
25 méthyléthylcétone, en présence d'un excès de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et d'une quantité catalytique de KI. Lorsque Z est un groupe carbonyle et que R<sub>2</sub> et R'<sub>2</sub> sont tous deux différents d'un hydrogène, la méthode préférée consiste à faire réagir un dérivé de formule (III) avec ce dérivé de formule (II), en présence d'un sel d'argent tel que le tétrafluoroborate d'argent et d'une base  
30 inorganique telle que K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Lorsque le groupe Z est défini comme (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> la condensation entre les dérivés (II) et (III) est effectuée dans un solvant tel que la DMF ou le DMSO, en présence d'une base telle que la DBU ou la DIPEA, à 100°C en présence de KI ou de Bu<sub>4</sub>NI en quantité catalytique. Une méthode alternative et particulièrement appréciée consiste à condenser  
35 les dérivés (II) et (III), en condition neutre, dans la DMF, en présence d'un large excès d'un fluorure tel que KF, CsF ou Bu<sub>4</sub>NF.

Les composés de formule générale (II) dans laquelle les substituants  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$  et  $X$  sont définis comme précédemment sont préparés par des méthodes qui diffèrent en fonction de la nature du résidu  $Z$ . C'est ainsi que les dérivés de formule (II) dans lesquels  $Z$  est un groupe carbonyle faisant parti d'une fonction amide sont obtenus par réaction de dérivés de pipérazine de formule générale (IV)



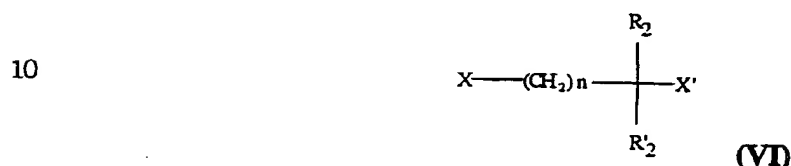
dans laquelle le résidu  $R_1$  est défini comme dans la formule (I), avec un dérivé de formule (V)



dans laquelle  $R_2$  et  $R'_2$  sont définis comme dans la formule (I) et  $Z$  représente  $C=O$ . Cette réaction qui permet de préparer les dérivés de formule (II) dans lesquels  $Z=CO$  et  $X=Cl$  à partir des dérivés de pipérazines (IV) et des chlorures d'acide (V) est une réaction bien connue de formation d'amide à partir d'une amine et d'un chlorure d'acide et peut être réalisée dans un solvant tel que le dichlorométhane, le THF, le chloroforme, l'acétone, la méthyléthylcétone, la DME ou l'acétonitrile, à une température comprise entre  $-20^{\circ}C$  et  $80^{\circ}C$ , en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire (DBU,  $Et_3N$ , DIPEA) ou des bases inorganiques telles que des carbonates ( $KHCO_3$ ,  $NaHCO_3$ ,  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $CaCO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ ) la soude ou encore la potasse.



Les dérivés de formule (II) dans lesquels Z représente un groupe  $-(CH_2)_n-$  sont généralement préparés par condensation d'un dérivé de pipérazine de formule (IV) avec un dérivé de formule (VI)

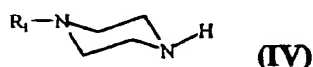


dans laquelle X représente un groupe partant tel qu'un chlore, un brome, un iode, un groupe mésylate, tosylate, triflate,  $R_2$  et  $R'_2$  sont définis comme dans la formule (I) et  $X'$  peut être soit identique à X, soit représente un groupe  $OR'$  dans lequel  $R'$  est défini comme un groupe protecteur d'un alcool tel qu'un éther, silylé ( $SiMe_3$ ,  $Si^tBuMe_2$ ,  $SiC_6H_5Me_2$ ), un tétrahydropyrane ou encore un benzyle ou un trityle. Il est bien entendu que, dans le cas où  $X'$  est différent de X, la condensation entre le dérivé de pipérazine (IV) et l'intermédiaire (VI) est suivi de l'hydrolyse du groupe protecteur  $OR'$  pour donner un dérivé alcoolique intermédiaire qui est transformé en groupe partant ce qui conduit aux composés (II) dans lesquels  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$  et X sont définis comme précédemment. Dans la procédure mentionnée ci-dessus, l'hydrolyse de la fonction  $OR'$  en alcool est réalisée par les méthodes décrites et appropriées en fonction de la nature de  $R'$  (se référer à l'ouvrage de T.W. Greene, "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, 1981) et la transformation de l'alcool ainsi obtenu en groupe partant (de façon à obtenir les composés (II)) est réalisée par les techniques et méthodes bien connues pour ce type de transformation, telles que l'utilisation de  $SOCl_2$  ou  $POCl_3$  dans le dichlorométhane pour la formation de dérivés de formule (II) dans lesquels  $X=Cl$ , l'utilisation de  $PBr_3$  ou  $Br_2PO_3$  pour la formation de dérivés de formule (II) dans lesquels  $X=Br$ , l'utilisation de  $PI_3$  ou  $P_2I_4$  pour la formation de dérivés de formule (II) dans lesquels  $X=I$ , l'utilisation du chlorure de tosylate pour la formation de dérivés de formule (II) dans lesquels  $X=Tos$ , l'utilisation du chlorure de mésyle pour la formation de dérivés de formule (II) dans lesquels  $X=Mes$  et

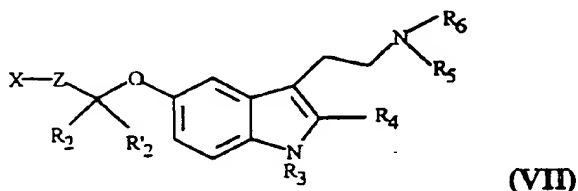
5 enfin l'utilisation d'anhydride triflique pour la formation de dérivés de  
 formule (II) dans lesquels  $X = \text{Tf}$ . Dans le cas particulier du composé (II)  
 dans lequel  $Z = \text{CH}_2$ ,  $R_2$  et  $R'_2$  sont des hydrogènes, une méthode de  
 préparation préférée consiste à traiter la pipérazine de formule (IV) avec  
 l'époxyde d'éthylène en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire, le  
 $t\text{BuOK}$ ,  $\text{LiH}$ ,  $\text{NaH}$ , la soude,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ou  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  pour conduire au dérivé de  
 10 formule (II) dans laquelle  $Z = \text{CH}_2$ ,  $R_2$  et  $R'_2$  sont des hydrogènes, après  
 transformation de l'alcool intermédiaire en groupe partant  $X$  comme défini  
 dans la formule (II), après transformation comme décrit précédemment.

Les dérivés de formule (II) dans lesquels  $Z = \text{SO}_2$  sont généralement  
 15 préparés par réaction des dérivés de pipérazine de formule générale (IV)  
 dans laquelle le groupe  $R_1$  est défini comme dans la formule générale (I)  
 avec un dérivé de formule (V) dans laquelle  $R_2$  et  $R'_2$  sont définis comme  
 dans la formule (I) et  $Z$  représente  $\text{SO}_2$ .

Les composés de formule générale (I) peuvent également être préparés selon  
 20 un second procédé général (B), en faisant réagir un composé de formule  
 générale (IV) :



25 dans laquelle  $R_1$  est défini comme dans la formule générale (I), avec un  
 dérivé de la sérotonine de formule générale (VII)



5 dans laquelle les résidus  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme décrits précédemment dans la formule si ce n'est que  $R_6$  ne peut être un hydrogène et X est défini comme un groupe partant tel qu'un halogène (de préférence un atome de brome, d'iode ou de chlore), un mésylate, un  
10 tosylate ou un triflate ou le précurseur d'un groupe partant tel qu'un radical hydroxyle.

La préparation des dérivés de formule (I) dans lesquels  $R_6$  est un hydrogène par le procédé général (B) (condensation des intermédiaires (IV) et (VII)) est effectuée par hydrolyse d'un dérivé de formule (I) dans lequel  $R_6$  est un  
15 groupe protecteur d'amine comme décrit précédemment.

La préparation des dérivés de formule (I) par condensation des intermédiaires de formule (IV) avec les dérivés de formule (VII) est réalisée en utilisant des méthodes qui sont liées à la nature du substituant Z. C'est ainsi que la  
20 préparation des composés de formule (I) dans lesquels Z est un résidu carbonyle (CO) par le procédé général (B) est réalisée par condensation du dérivé de pipérazine (IV) avec un dérivé de l'acide carboxylique (VII) ( $X=OH$ ,  $Z=CO$ ) par les techniques et méthodes bien connues de la synthèse peptidique. C'est ainsi que l'acide carboxylique (VII) ( $X=OH$ ,  $Z=CO$ ) peut être préalablement transformé en chlorure d'acide ( $X=Cl$ ,  $Z=CO$ ) par  
25 réaction avec le chlorure de thionyle, le chlorure d'oxallyle, l'oxychlorure de phosphore, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le chloroforme, l'acétonitrile ou le THF, à une température comprise entre  $-25^{\circ}C$  et  $+25^{\circ}C$ , en présence d'une base aminée telle que la triéthylamine, la DIPEA ou la N-méthyl morpholine. La condensation entre ce chlorure d'acide ainsi obtenu et le dérivé de pipérazine (IV) est alors effectuée dans le  
30 même solvant, à une température comprise entre 0 et  $50^{\circ}C$  pour donner les produits de formule (I) dans lesquels Z représente CO. Une méthode appréciée pour préparer les dérivés de formule (I) dans lesquels Z représente CO par le procédé général (B) consiste à traiter un dérivé d'acide carboxylique de formule (VII) dans lequel  $X=OH$  et  $Z=CO$  par le  
35 chloroformiate d'éthyle dans un solvant tel que le dichlorométhane, le

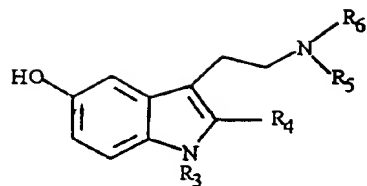
5 dichloroéthane, le chloroforme ou l'acétonitrile, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine, à une température comprise entre  $-20^{\circ}\text{C}$  et  $0^{\circ}\text{C}$  ; le dérivé de pipérazine est ensuite ajouté au mélange réactionnel qui est agité à une température comprise entre  $0^{\circ}$  et  $35^{\circ}\text{C}$  pendant un temps allant de 2 à 8 heures.

10 Une méthode préférée pour préparer les dérivés de formule (I) dans lesquels Z représente CO par le procédé général (B) consiste à traiter l'iodure de 1-méthyl-2-chloro pyridinium par un mélange contenant un acide carboxylique de formule (VII) (dans lequel  $\text{X}=\text{OH}$  et  $\text{Z}=\text{CO}$ ), un dérivé de pipérazine de  
15 formule (IV), une amine tertiaire telle que la tri-butylamine dans un solvant inerte et anhydre tel que le dichlorométhane, le chloroforme ou l'acétonitrile à une température comprise entre  $30^{\circ}\text{C}$  et  $80^{\circ}\text{C}$ .

20 La préparation des dérivés de formule (I) dans lesquels Z représente un résidu  $-(\text{CH}_2)_n-$  par le procédé général (B) est réalisée par condensation entre un dérivé de pipérazine de formule (IV) dans laquelle  $\text{R}_1$  est défini comme précédemment et un intermédiaire de formule générale (VII) dans lequel X est un groupe partant tel qu'un halogène (préférentiellement un atome de brome, de chlore ou d'iode), un mésylate, un tosylate ou un triflate, Z représente  $-(\text{CH}_2)_n$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}'_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  et  $\text{R}_6$  sont définis  
25 comme dans la formule (I). Cette réaction peut être effectuée en présence d'une base organique ( $\text{NaH}$ ,  $^t\text{BuOK}$ , DBU, DIPEA) ou inorganique ( $\text{KOH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) dans un solvant anhydre tel que le THF, la DMF, le DMSO, l'acétonitrile ou la méthyléthylcétone à une température comprise entre 20 et  $100^{\circ}\text{C}$ .

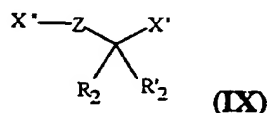
30 Les intermédiaires de formule (VII) peuvent être préparés par condensation d'un dérivé de la sérotonine de formule (VIII)

35



(VIII)

dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont définis comme dans la formule (I) si ce n'est que R<sub>6</sub> doit être différent d'un hydrogène avec un dérivé de formule (IX)



(IX)

dans laquelle X" est un groupe OR où R est un groupement protecteur classique tel que CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, <sup>t</sup>C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> lorsque Z représente SO<sub>2</sub> ou CO (il s'agit alors d'esters dans lesquels X"-Z représentent ROCO ou ROSO<sub>2</sub>) et un groupement silylé (triméthylsilyle, triéthylsilyle, <sup>t</sup>butyldiméthylsilyle), benzyle, tétrahydropyranyl ou trityl dans le cas où Z représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- et X' représente un groupe partant tel qu'un halogène (de préférence un chlore, un iode ou un brome), un mésylate, un tosylate ou un triflate. Cette réaction de condensation entre les intermédiaires (VIII) et (IX) tels que décrits précédemment est effectuée en milieu basique (en présence d'une base telle que NaH, KH, <sup>t</sup>BuOK, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DIPEA, DBU) dans un solvant anhydre tel que le DMSO, la DMF, le THF, l'acétonitrile, la méthyléthylcétone ou la DME à une température comprise entre 0°C et 100°C dépendant de la nature de Z. Dans le cas particulier où Z représente CO et où R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> représentent un hydrogène et R<sub>6</sub> un résidu <sup>t</sup>butoxycarbonyle cette réaction a été décrite dans la demande de brevet FR 2671971.

- 5 Dans le cas particulier des dérivés de formule (I) dans lesquels  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  sont décrits comme précédemment mais où  $Z$  représente  $-(CH_2)_n-$  et  $R_6$  est différent de COR, une méthode de synthèse préférée consiste à réduire les dérivés correspondants de formule (I) dans lesquels  $Z$  représente CO par un agent de réduction qui permet de transformer une amide en amine tel que le borane ( $BH_3.Me_2S$ ) ou  $LiAlH_4$  en utilisant les méthodes et techniques bien connues pour ce type de réduction.
- 10 Dans le cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont décrits comme précédemment,  $Z$  représente  $SO_2$  et  $R_2$ ,  $R'_2$  sont des atomes d'hydrogène, la méthode de préparation plus particulièrement appréciée selon la procédure (B) consiste à condenser un dérivé de la sérotonine de structure (VIII) dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  sont
- 15 décrits comme précédemment et  $R_6$  est différent d'un hydrogène, avec un intermédiaire de formule (IX) dans lequel  $X''$  représente OH,  $Z$  représente  $SO_2$ ,  $R_2$  et  $R'_2$  représentent un hydrogène et  $X'$  représente un chlore, selon la méthode décrite par H.J. Barber et collaborateurs [J. Appl. Chem. (London), 3, 253 (1953)]. Les produits (VII) ainsi obtenus dans lesquels  $X''$
- 20 représente OH,  $R_2$  et  $R'_2$  représentent un hydrogène et  $Z$  représente  $SO_2$  sont transformés en intermédiaires (VII) dans lesquels  $X$  représente un chlore ou un brome et condensés, comme décrits précédemment avec une pipérazine de structure (IV) pour donner le produit de formule (I).
- 25 Il faut également considérer comme partie de cette invention la possibilité de transformer des dérivés de formule (I) initialement préparés par les procédés (A) et (B) décrits précédemment en nouveaux dérivés de formule (I), par les techniques et méthodes bien connues de l'homme de métier. C'est ainsi, et à titre d'exemple, que les dérivés de formule (I) dans lesquels  $R_3$  représente
- 30 un hydrogène peuvent être élaborés en dérivés de formule (I) dans lesquels  $R_3$  représente un résidu alkyle, benzyle ou acyle par réaction respectivement avec un halogénure d'alkyle, de benzyle ou un chlorure d'acide ou anhydride d'acide, en milieu basique par les méthodes et techniques bien connues pour ce type de réaction et qui, à titre d'exemple, sont décrites dans
- 35 "The Chemistry of Indoles" édité par R.S. Sundberg volume 18 de "Organic Chemistry, A Series of Monograph", Academic Press, NY, 1970.

On comprendra que dans certaines des transformations ci-dessus, il peut être  
5 nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes sensibles éventuels de la  
molécule en question afin d'éviter des réactions secondaires indésirables.  
Ceci peut être réalisé par l'utilisation des groupes protecteurs conventionnels  
tels que ceux décrits dans "Protective Groups in Organic Synthesis" ed. J.F.  
Mc Owie, Plenum Press, 1973 et dans T.W. Greene, Protective Groups in  
10 Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1981. Les groupes protecteurs  
peuvent être enlevés lors de toute étape ultérieure appropriée, en utilisant les  
méthodes et techniques également décrites dans les références citées  
précédemment. C'est ainsi que dans certains cas particuliers il peut être  
nécessaire de protéger l'azote indolique lors de la préparation de composés  
15 de formule (I) dans lesquels R<sub>3</sub> représente un hydrogène.

Lorsque l'on désire isoler un composé selon l'invention à l'état de sel, par  
exemple à l'état de sel formé par addition avec un acide, on peut y parvenir  
en traitant la base libre de formule générale (I) par un acide approprié de  
20 préférence en quantité équivalente, ou par le sulfate de créatinine dans un  
solvant approprié.

Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de  
l'invention donnent des mélanges de stéréoisomères, ces isomères peuvent  
25 être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie  
préparative.

Lorsque les nouveaux composés de formule générale (I) possèdent un ou  
plusieurs centres asymétriques, ils peuvent être préparés sous forme de  
30 mélange racémique ou sous forme d'énantiomères que ce soit par synthèse  
énantiosélective ou par résolution. Les composés de formule (I) possédant au  
moins un centre asymétrique peuvent par exemple être séparés en leurs  
énantiomères par les techniques habituelles telles que la formation de paires  
diastéréomériques par formation d'un sel avec un acide optiquement actif tel  
35 que l'acide (-) di-p-toluoyl-1-tartrique, l'acide (+) di-p-toluoyl-1-tartrique,  
l'acide (+) camphor sulfonique, l'acide (-) camphor sulfonique, l'acide (+)

5 phénylpropionique, l'acide (-)-phénylpropionique, suivie par cristallisation fractionnée et régénération de la base libre. Les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>6</sub> est un hydrogène comprenant au moins un centre asymétrique peuvent également être résolus par formation d'amides diastéréomériques qui sont séparés par chromatographie et hydrolysés pour libérer l'auxiliaire chiral.

10 D'une façon générale, les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes habituelles par exemple par cristallisation (en particulier lorsque les composés de formule (I) sont isolés sous forme de sel), chromatographie ou extraction.

15 Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

20

25

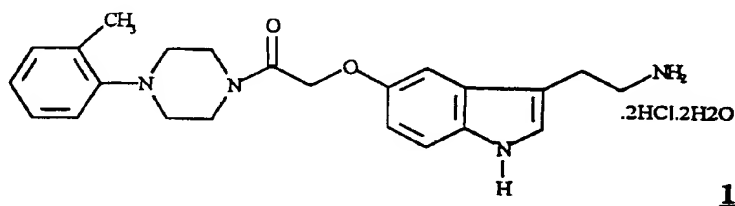
30

35

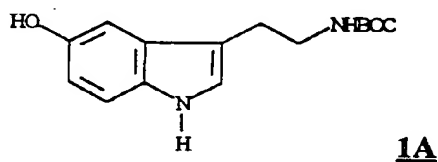


Exemple 1 - Chlorhydrate de la 4-*o*-tolyl 1-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :

METHODE B



1A - terbutoxycarbamate de la 5-hydroxytryptamine :



Le sel créatine sulfate monohydrate de la sérotonine (20 g, 49,3 mmol) est traité par le di-*tert*-butyle dicarbonate (16,1 g, 74 mmol) dans l'eau (360 ml) en présence de soude 2N (72 ml) à température ambiante. Après 1 heure la réaction est diluée par de l'acétate d'éthyle (600 ml) et agitée pendant 10 minutes. Les 2 phases formées sont séparées par décantation; la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol (20:1 ; v/v). Le composé pur est isolé sous forme de sirop marron (11,1 g ; 81 %).

Analyse élémentaire (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), % calculés : C 65,20 ; H 7,30 ; N 10,14 ; % trouvés : C 64,15 ; H 7,47 ; N 9,77.

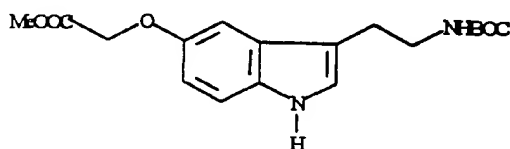
Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, CDCl<sub>3</sub> (ppm) : 1,44 s, 9H (tBu) ; 2,86 t, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 3,45 m, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 4,68 s, 1H (NH) ;

5,59 s, 1H (O-H) ; 6,77-7,26 m, 4H (Ar + éthylénique) ; 7,99 s, 1H (NH).

5

**1B - terbutoxycarbamate de la tryptamine 5-(méthyl O-acétate) :**

10



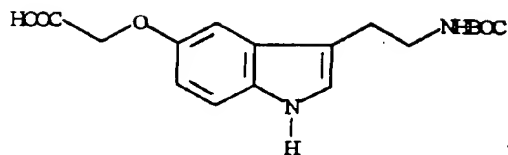
Le composé **1A** (5,5 g ; 20,07 mmol) en solution dans la méthyléthylcétone (70ml) en présence de carbonate de potassium (6,9 g ; 50,1 mmol) et d'iodure de potassium (33 mg ; 0,2 mmol) est traité, goutte à goutte, par le bromoacétate de méthyle (3,3 ml ; 36,1 mmol). Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 5 heures, ramené à température ambiante, filtré sur célite et évaporé à sec. Le sirop est repris dans l'éther éthylique, lavé à la soude 0,5N puis à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le solide jaune obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (95:4,5:0,5 ; v/v). Le composé pur est isolé (6,4 g ; 91 %).

**Analyse élémentaire** (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), % calculés: C 62,06 ; H 6,94 ; N 8,04 ; % trouvés: C 61,44 ; H 6,88 ; N 7,52.

**Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, CDCl<sub>3</sub> (ppm)**: 1,44 s, 9H (tBu) ; 2,88 t, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 3,42 m, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 3,82 s, 3H (OMe) ; 4,77 s, 3H (COCH<sub>2</sub>O + NH) ; 6,88-7,28 m, 4H (Ar + éthylénique) ; 8,38 s, 1H (NH).

**1C - terbutoxycarbamate de la tryptamine 5-(acide O-acétique) :**

35

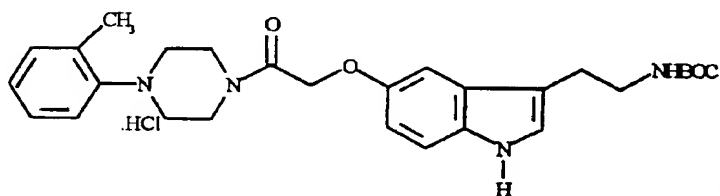
**1C**

Le composé **1B** (14,0 g ; 40,24 mmol) en solution dans l'éthanol (250 ml) et l'eau (1 ml) est traité par de la potasse en pastilles (8,9 g ; 157 mmol) à température ambiante pendant 3 heures. Le mélange est ensuite concentré par évaporation, dilué à l'eau, acidifié par de l'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à pH 3 et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec.

Le sirop jaune obtenu (12,1 g ; **90 %**) est utilisé sans autre purification.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, CDCl<sub>3</sub> (ppm) : 1,44 s, 9H (tBu) ; 2,88 t, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 3,42 m, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 4,70 s, 2H (COCH<sub>2</sub>O) ; 4,98 s, 1H (NH) ; 6,90-7,30 m, 4H (Ar + éthylénique) ; 8,05 s, 1H (NH).

**1D - Chlorhydrate de la 4-*o*-tolyl 1-(terbutoxycarbamate-tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :**

**1D**

Un mélange du composé **1C** (1,0 g ; 2,99 mmol) et de N-méthylmorpholine (0,362 ml ; 3,3 mmol) dans le dichlorométhane à -10°C est traité, goutte à goutte, par le chloroformiate d'éthyle. Après une agitation de 10 minutes, l'ortho-tolylpipérazine (1,1 g ; 4,5 mmol) est additionnée puis le mélange est agité pendant 2 heures de -10°C à température ambiante. Le milieu est ensuite dilué au dichlorométhane, lavé au bicarbonate de sodium puis à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et

5 évaporée. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol (20:1 ; v/v). Le composé pur est isolé sous forme de solide blanc (1,16 g ; 69 %) recristallisé dans l'éther éthylique. Le composé obtenu est dilué dans le dichlorométhane et le chlorhydrate est formé par addition de la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique dans l'éther. Les cristaux sont recristallisés dans l'acétate d'éthyle.

10 Analyse élémentaire ( $C_{28}H_{37}N_4O_4Cl$ ), % calculés : C 63,56 ; H 7,04 ; N 10,59 ; % trouvés : C 64,31 ; H 6,88 ; N 10,65.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$  (ppm) : 1,38 s, 9H (tBu) ; 2,28 s, 3H ( $CH_3$ ) ; 2,79 m, 6H ( $CH_2$ ) ; 3,21 m, 2H ( $CH_2$ ) ; 3,65 s, 2H ( $CH_2$ ) ; 4,80 s, 2H ( $COCH_2O$ ) ; 6,75-7,26 m, 8H (Ar + éthylénique) ; 10,67 s, 1H (NH).

15 Point de fusion : 134°C.

20 1- Chlorhydrate de la 4-o-tolyl 1-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :

Le composé 1D sous forme de base libre (200 mg ; 0,41 mmol) en solution dans le toluène (10 ml) est traité par l'acide trifluoroacétique (2 ml). Après 1 heure d'agitation à température ambiante le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à la soude 2N (2 fois), à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée.

30 Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice, élué par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (85:14:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore (92 mg ; 57 %). Le composé obtenu est dilué dans le dichlorométhane et le chlorhydrate est formé par addition de la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique dans l'éther.

Analyse élémentaire ( $C_{23}H_{34}N_4O_4Cl_2$ ), % calculés: C 61,53 ; H 6,08 ; N 10,25 ; % trouvés : C 61,25 ; H 6,07 ; N 10,06.

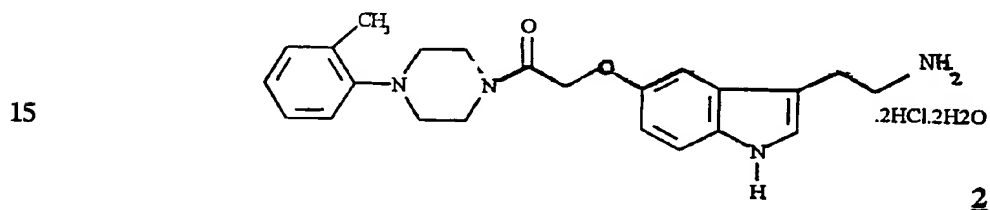
35 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$  (ppm) : 2,30 s, 3H ( $CH_3$ ) ; 2,85-3,00 m, 8H ( $CH_2$ ) ; 3,66 s, 4H ( $CH_2$ ) ; 4,85 s, 2H

(COCH<sub>2</sub>O) ; 6,76-7,29 m, 8H (Ar) ; 8,05 s, 3H (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 10,86 s, 1H (NH<sup>+</sup>).

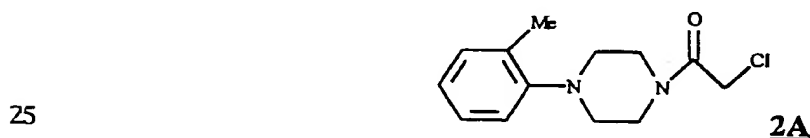
5 Point de fusion : 147°C.

Exemple 2 - Chlorhydrate de la 4-*o*-tolyl 1-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :

10 METHODE A



20 2A - 4-*o*-tolyl-1-chloroacétyl-pipérazide :



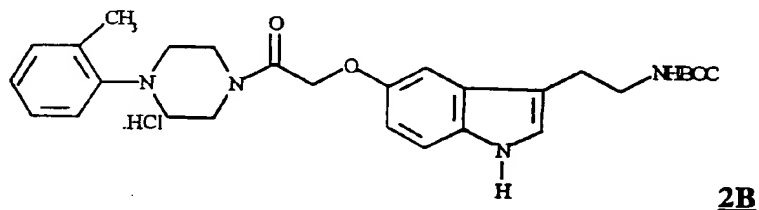
30 L'ortho-tolyl pipérazine (3,5 g ; 20,0 mmol) en solution dans la méthyléthylcétone (35 ml), en présence de carbonate de calcium (6 g ; 60,0 mmol), est traitée à 0°C goutte à goutte par le chlorure de chloroacétyle (1,59 ml ; 20,0 mmol). Après 15 minutes, le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle, filtré sur célite, lavé à l'eau puis par une solution de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le solide jaune obtenu (3,7 g ; 74 %) est engagé sans autre

35 purification dans l'étape suivante.

**2B - Chlorhydrate de la 4-*o*-tolyl 1-(terbutoxycarbamate-tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :**

5

10



Un mélange du composé 1A (2,27 g ; 8,23 mmol) et du composé 2A (3,7 g ; 14,8 mmol) dans la méthyléthylcétone (45 ml), en présence de carbonate de potassium (2,8 g ; 20,6 mmol) et d'iodure de potassium (70 mg ; 0,41 mmol) est chauffé au reflux pendant 5 heures. Le milieu est ensuite dilué à l'acétate d'éthyle, filtré sur célite, lavé à la soude (0,5N), à l'eau, puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (4:1 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore (3,16 g ; 78 % pour les 2 étapes).

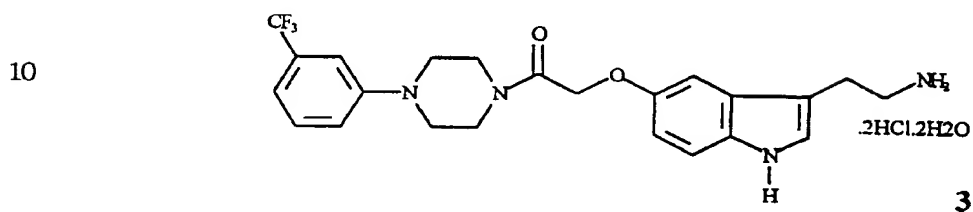
Ce produit est dilué dans le dichlorométhane et le chlorhydrate est formé par addition de la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique dans l'éther. Les cristaux sont recristallisés dans l'acétate d'éthyle.

Les caractéristiques structurales et physiques sont décrites dans l'exemple 1D.

**2 - Chlorhydrate de la 4-*o*-tolyl 1-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :**

Le produit 2B (3,2 g ; 6,61 mmol) conduit au produit 2 (1,7 g ; 67%) par la méthode préalablement décrite pour la synthèse du produit 1 à partir de 1D. Le produit 2 obtenu possède les mêmes caractéristiques structurales et physiques que l'exemple 1.

5 Exemple 3 - Chlorhydrate de la 4-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-m-tolyl) 1-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :



15 Le composé **3** est obtenu à partir de la 1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-m-tolyl) pipérazine (0,338 ml ; 1,8 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,143 ml ; 1,8 mmol) et du tertbutoxycarbamate de la 5-hydroxytryptamine **1A** (276 mg ; 1,0 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple **2**.

20 La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (85:14:1 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au dichlorohydrate dihydrate du composé **3** (258 mg ; 58 %).

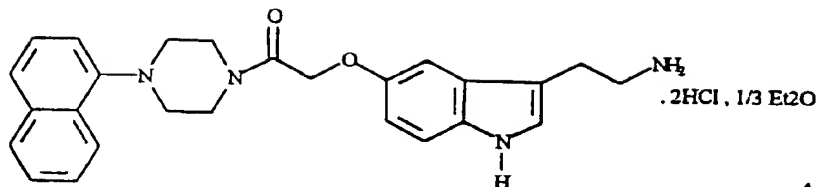
25 Analyse élémentaire ( $C_{23}H_{31}Cl_2F_3N_4O_4$ ), % calculés : C 49,73 ; H 5,62 ; N 10,08 ; % trouvés : C 49,73 ; H 5,12 ; N 9,94.

30 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$  (ppm) : 2,99 m, 4H ( $CH_2$ ) ; 3,30 m, 4H ( $CH_2$ ) ; 3,67 m, 4H ( $CH_2$ ) ; 4,83 s, 2H ( $COCH_2O$ ) ; 6,77-7,49 m, 8H (Ar + éthylénique) ; 8,01 s, 3H ( $NH_3^+$ ) ; 10,86 s, 1H (NH).

Point de fusion : 131 °C.

35 Exemple 4 - Chlorhydrate de la 4-(napht-1-yl) 1-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :

5

**4**

10 Le composé **4** est obtenu à partir de la 1-naphtylpipérazine (478 mg ; 2,25 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,179 ml ; 2,25 mmol) et du  
 15 terbutoxycarbamate de la 5-hydroxytryptamine **1A** (341 mg ; 1,24 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple **2**. La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie  
 sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:19:1 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide  
 chlorhydrique dans l'éther au composé **4**.

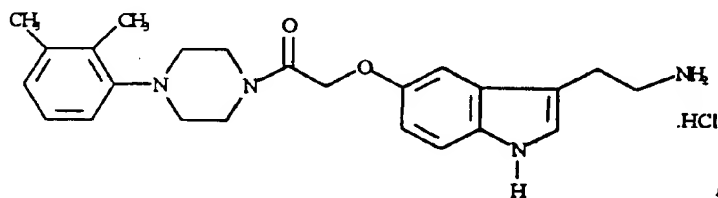
20 Analyse élémentaire (C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 1/3 Et<sub>2</sub>O), % calculés : C 62,34 ; H 6,39 ; N 10,65 ; % trouvés : C 62,52 ; H 6,49 ; N 10,45.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) :  
 1,09 t, 2H (1/3 Et) ; 3,00 s, 8H (CH<sub>2</sub>) ; 3,36-q, 4/3 H (1/3 Et) ; 3,84 s, 4H (CH<sub>2</sub>) ; 4,85 s, 2H (COCH<sub>2</sub>O) ; 6,80-8,22 m, 14H (Ar + NH<sub>3</sub><sup>+</sup> + éthylénique) ; 10,86 s, 1H (NH).

25 Point de fusion : 220°C.

**Exemple 5 - Chlorhydrate de la 4-(2,3-xylol) 1-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :**

30



35

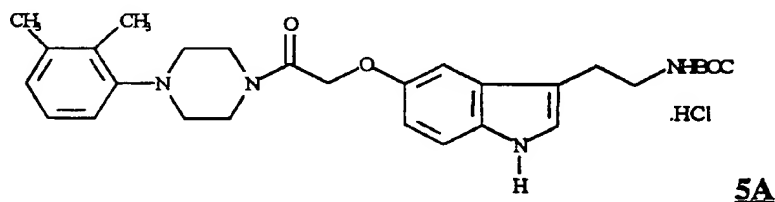
**5**



**5A - Chlorhydrate de la 4-(2,3-xylyl) 1-(terbutoxycarbamate-tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :**

5

10



Le composé 5A est obtenu à partir de la 1-(2,3-xylyl)-pipérazine (343 mg ; 1,8 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,143 ml ; 1,8 mmol) et du terbutoxycarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (276 mg ; 1,0 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation du composé 2B. La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (20:1 ; v/v) puis (10:1 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther au composé attendu.

Analyse élémentaire (C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl), % calculés : C 64,13 ; H 7,24 ; N 10,32 ; % trouvés : C 63,43 ; H 7,35 ; N 10,01.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,37 s, 9H (tBu) ; 2,21 s, 6H (CH<sub>3</sub>) ; 2,75 m, 6H (CH<sub>2</sub>) ; 3,18 s, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 3,68 s, 4H (CH<sub>2</sub>) ; 4,80 s, 2H (COCH<sub>2</sub>O) ; 6,74-7,25 m, 7H (Ar + éthylénique) ; 10,68 s, 1H (NH).

Point de fusion : 90°C.

30

**5 - Chlorhydrate de la 4-(2,3-xylyl) 1-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :**

Le composé 5A, sous forme de base (173 mg ; 0,34 mmol), traité dans les conditions décrites pour la préparation du produit 1 à partir du produit 1D et

purifié dans les mêmes conditions, permet d'obtenir un sirop incolore (108 mg ; 78 %).

5 Ce sirop conduit au bis chlorhydrate **5** par addition de la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique dans l'éther.

Analyse élémentaire ( $C_{24}H_{32}Cl_2N_4O_2$ , 1/3  $Et_2O$ ), % calculés : C 60,12 ; H 6,73 ; N 11,69 ; % trouvés : C 61,22 ; H 7,07 ; N 11,31.

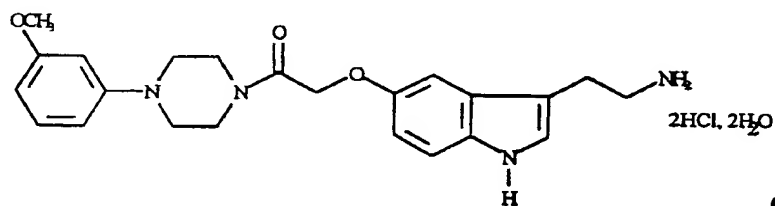
10 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton,  $DMSO-d_6$  (ppm) : 2,22 s, 6H ( $CH_3$ ) ; 2,81-3,00 m, 8H ( $CH_2$ ) ; 3,70 s, 4 H ( $CH_2$ ) ; 4,82 s, 2H ( $OCH_2CO$ ) ; 6,77-7,29 m, 7H (Ar + éthylénique) ; 8,08 s, 3H ( $NH_3^+$ ) ; 10,86 s, 1H (NH).

Point de fusion : 132°C.

15

**Exemple 6 - Chlorhydrate de la 4-(m-méthoxyphényl) 1-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :**

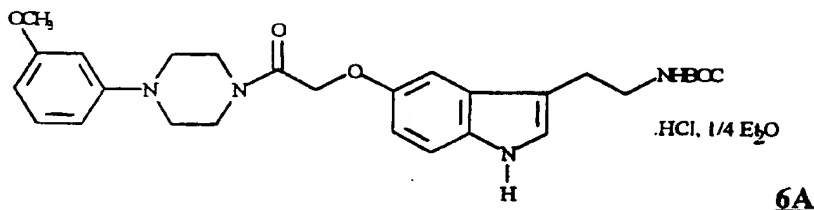
20



25

**6A - Chlorhydrate de la 4-(m-méthoxyphényl) 1-(terbutoxycarbamate-tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :**

30



35

Le composé 6A est obtenu à partir de la m-méthoxyphényl pipérazine (300 mg ; 1,56 ml), de chlorure de chloroacétyle (0,124 ml ; 1,56 mmol) et du  
5 terbutoxycarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (237 mg ; 0,86 mmol)  
selon la procédure décrite pour la préparation du composé 2B (méthode A).  
La purification du produit sous forme de base est effectuée par  
chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange  
dichlorométhane/acétone (10:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de  
10 sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans  
l'éther au composé attendu (707 mg ; 78 %).

Analyse élémentaire ( $C_{28}H_{37}ClN_4O_5$ , 1/4  $Et_2O$ ), % calculés : C 59,89 ; H  
7,19 ; N 9,63 ; % trouvés : C 59,97 ; H 6,87 ; N 9,62.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$  (ppm) :  
15 1,09 t, 3/2 H ( $Et_2O$ ) ; 1,37 s, 9H (tBu) ; 2,74 m, 2 H ( $CH_2$ ) ; 3,32 m, 7H  
( $CH_2$  +  $Et_2O$ ) ; 3,74 s, 6H ( $CH_2$  +  $H_2O$ ) ; 4,81 s, 2H ( $OCH_2CO$ ) ; 6,55-  
7,25 m, 9H (Ar + éthylénique + NH) ; 10,70 s, 1H (NH).

Point de fusion : 146°C.

20

6 - Chlorhydrate de la 1-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) 4-(m-  
méthoxyphényl) pipérazide :

25 Ce composé est obtenu à partir du produit 6A (154 mg ; 0,302 mmol) selon  
la procédure décrite pour la préparation du produit 1 à partir de 1D. La  
purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie  
sur colonne de gel de silice éluée par un mélange  
chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:19:1 ; v/v). Un sirop incolore est  
30 obtenu (111 mg ; 91 %).

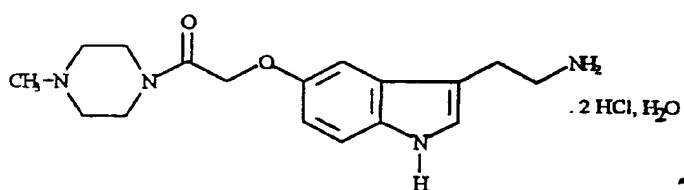
Ce sirop conduit au bis-chlorhydrate par addition de la quantité nécessaire  
d'acide chlorhydrique dans l'éther.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$  (ppm) :  
3,00 s, 4H ( $CH_2$ ) ; 3,26 d, 4H ( $CH_2$ ) ; 3,74 s, 7 H ( $CH_2$  +  $OCH_3$ ) ; 4,83  
35 s, 2H ( $OCH_2CO$ ) ; 6,54-7,28 m, 8H (Ar + éthylénique) ; 8,16 s, 3H (NH)  
; 10,86 s, 1H (NH).

5

**Exemple 7 - Chlorhydrate de la 4-méthyl 1-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :**

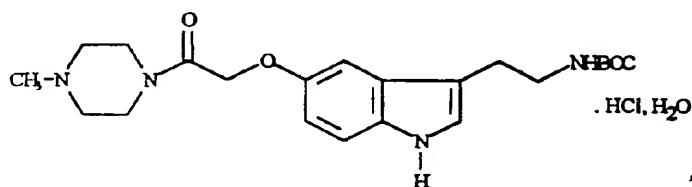
10



15

**7A - Chlorhydrate de la 4-méthyl 1-(terbutoxycarbamate-tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :**

20



25

Le composé **7A** est obtenu à partir de la méthyl pipérazine (300 mg ; 3,00 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,239 ml ; 3,0 mmol) et du terbutoxycarbamate de la 5-hydroxytryptamine **1A** (455 mg ; 1,65 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation du composé **2B** (méthode A). La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol (10:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé attendu (918 mg, 65 %).

30

**Analyse élémentaire** (C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>), **% calculés** : C 56,10 ; H 7,49 ; N 11,90 ; **% trouvés** : C 57,21 ; H 7,50 ; N 11,51.

35

5 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton. DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) :  
1,36 s, 9H (tBu) ; 2,75 s, 5H ; 3,21 m, 10H ; 4,80 s, 2H (OCH<sub>2</sub>CO) ;  
6,74-7,25 m, 5H (Ar + éthylénique + NH) ; 10,69 s, 1H (NH) ; 11,28 s,  
1H (NH).

Point de fusion : 204°C.

10 7 - Chlorhydrate de la 4-méthyl 1-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl)  
pipérazide :

15 Ce composé est obtenu à partir du composé 7A (150 mg ; 0,36 mmol) selon  
la procédure décrite pour la préparation du produit 1 à partir du produit 1D.  
La purification du produit sous forme de base est effectuée par  
chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange  
chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:19:1 ; v/v). Un sirop incolore est  
obtenu (102 mg ; 79 %).

Le bis-chlorhydrate est obtenu par addition de la quantité nécessaire d'acide  
chlorhydrique dans l'éther.

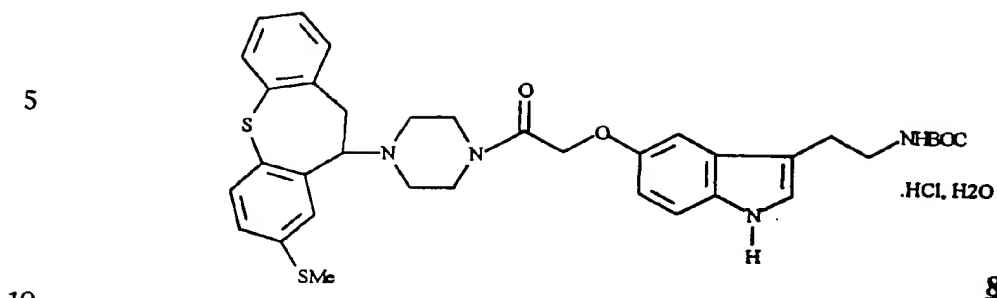
20 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton. DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) :  
2,77 s, 3H 3,00-3,57 m, 10H (CH<sub>2</sub>) ; 4,15-4,37 m, 2H ; 4,85 s, 2H  
(COCH<sub>2</sub>) ; 6,80 dd, 1H (éthylénique) ; 7,23 m, 3H (Ar) ; 8,18 s, 3H  
(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 10,86 s, 1H (NH) ; 11,39 s, 1H (NH).

25

Exemple 8 - Chlorhydrate de la 1-[(terbutoxycarbamate)-tryptamine 5-O-  
carboxyméthyl]-4-[10-(8-méthylthio-10-11-dihydrodibenzo[b,f]thiépine)]  
pipérazide:

30

35



15 Ce composé est obtenu à partir du 8-méthylthio-10-pipérazino-10-11-dihydrodibenzo [b,f]thiépine (Protiva et Col., Collection Czechoslov. Chem. Commun., 36, 2226-2247, 1971) (300 mg, 0,876 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,069 ml ; 0,876 mmol) et du tertbutoxycarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (132 mg ; 0,48 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation du composé 2B (méthode A). La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (5:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore (420 mg ; 74 %). Le chlorhydrate est obtenu par addition de la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique dans l'éther.

20 Analyse élémentaire (C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Cl), % calculés : C 60,61 ; H 6,35 ; N 7,85 ; % trouvés : C 61,15 ; H 6,65 ; N 7,52.

25 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,37 s, 9H (tBu) ; 2,74 m, 2H ; 3,17-3,99 m, 13H (CH<sub>2</sub>) ; 4,78 s, 2H (OCH<sub>2</sub>CO) ; 5,26 s, 1H (Ar + éthylénique) ; 10,69 s, 1H (NH) ; 11,46 s, 1H (NH).

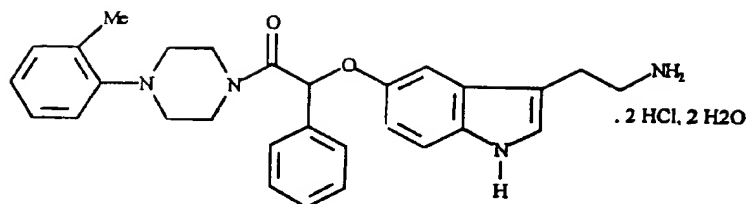
Point de fusion : 158°C.

30

Exemple 9 - Chlorhydrate de la 4-O-tolyl 1-[tryptamine 5-O (α-phényl-carboxyméthyl)] pipérazide :

35

5



9

10 Le composé **9** est obtenu à partir de la 4-o-tolyl pipérazine (2,5 g ; 14,3 mmol), du chlorure d' $\alpha$ -chloro-phénylacétyl (2,26 ml ; 14,3 mmol) et du  
 15 tertbutoxycarbamate de la 5-hydroxytryptamine **1A** (2,17 g ; 7,86 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple **2**. La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange  
 chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:19/1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore (58 %). Le chlorhydrate est obtenu par addition de la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique dans l'éther.

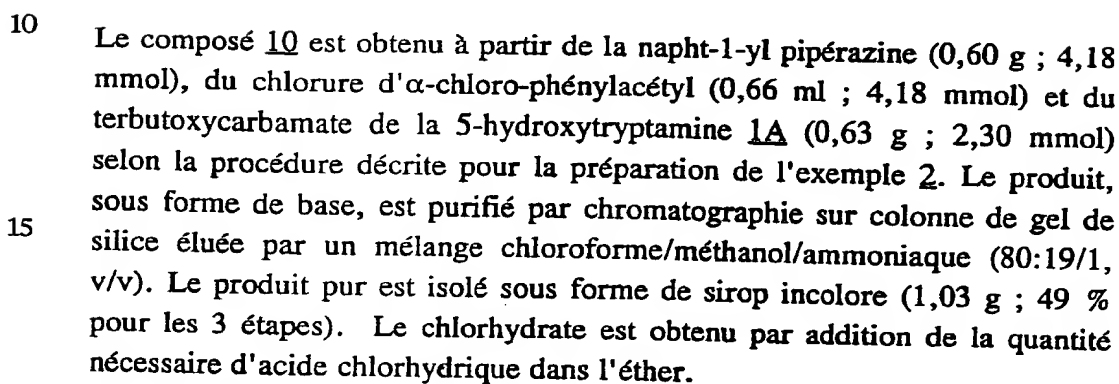
Analyse élémentaire ( $C_{29}H_{36}N_4O_3Cl_2$ ), % calculés : C 63,79 ; H 6,50 ; N 10,26; % trouvés : C 63.83 ; H 6.61 ; N 10.00

20 Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$  (ppm) :  
 2,24 s, 3H ( $CH_3$ ) ; 2,75 m, 4H ( $CH_2$ ) ; 2,99 s, 4H ( $CH_2$ ) ; 3,47-3,86 m, 4H ( $CH_2$ ) ; 6,34 s, 1H (CH) ; 6,83-7,62 m, 13H (Ar + éthylénique) ; 8,11 s, 3H ( $NH_3^+$ ) ; 10,88 s, 1H (NH).

25 Point de fusion : 164°C.

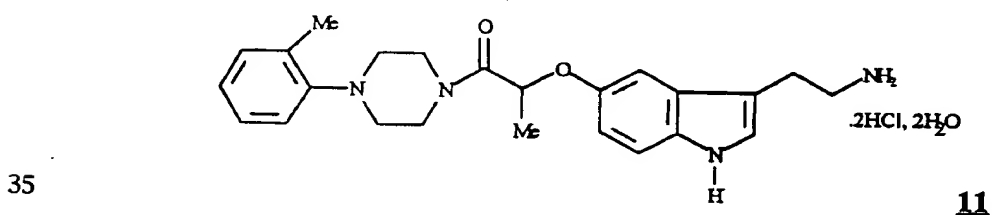
30 Exemple 10 - Chlorhydrate de la 4-naphtyl 1-[tryptamine 5-0 ( $\alpha$ -phényl-carboxyméthyl)] pipérazide :

35



Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$  (ppm) :  
2,99 s, 8H (CH<sub>2</sub>) ; 4,00 m, 4H (CH<sub>2</sub>) ; 8,36 s, 1H (CH) ; 6,85-7,87 m, 16H (Ar + éthylénique) ; 8,13 s, 3H (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 10,89 s, 1H (NH).  
Point de fusion : 178°C.

## 30





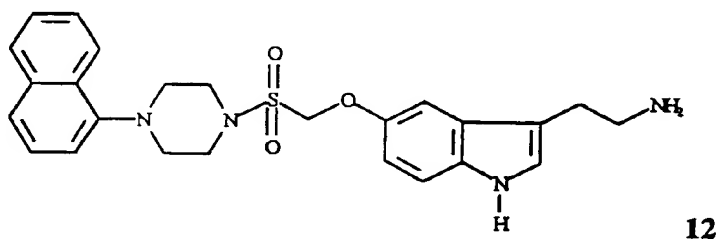
Le composé 11 est obtenu à partir de la 4-o-tolyl pipérazine (0,40 g ; 2,26 mmol), du chlorure d' $\alpha$ -méthyl-chloroacétyl (0,22 ml ; 2,26 mmol) et du tertbutoxycarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (0,34 g ; 1,24 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 2. Le produit 11, sous forme de base, est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore (269 mg ; 30 % pour les 3 étapes). Le chlorhydrate est obtenu par addition de la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique dans l'éther.

Analyse élémentaire ( $C_{24}H_{36}N_4O_4Cl_2$ ), % calculés : C 55,92 ; H 7,03 ; N 10,86 ; % trouvés : C 56,54 ; H 6,83 ; N 10,62.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, DMSO- $d_6$  (ppm) : 1,45 d, 3H ( $CH_3$ ) ; 2,28 s, 3H ( $CH_3$ ) ; 2,81 s, 4H ( $CH_2$ ) ; 2,99 s, 4H ( $CH_2$ ) ; 3,62-3,77 m, 4H ( $CH_2$ ) ; 5,28 q, 1H ( $CH$ ) ; 6,75 dd, 1H ; 6,95-7,29 m, 7H (Ar) ; 8,09 s, 3H ( $NH_3^+$ ) ; 10,88 s, 1H (NH).

Point de fusion : 153-154°C (polymorphisme).

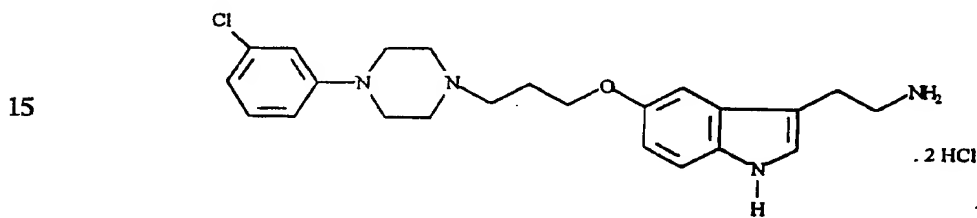
Exemple 12 - Chlorhydrate de la 4-(napht-1-yl) 1-(tryptamine 5-O-méthylsulfonyl) pipérazide :



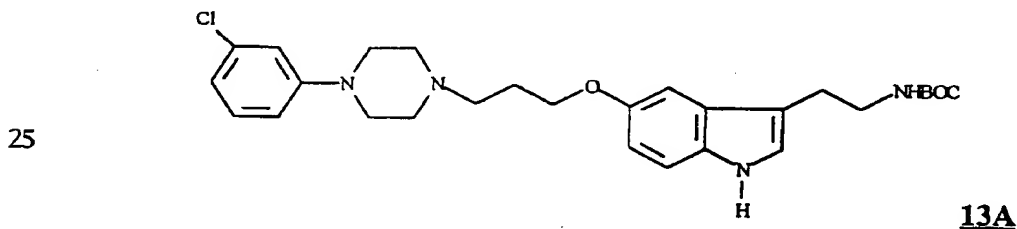
Le composé 12 est obtenu à partir de la 1-naphtylpipérazine (800 mg ; 3,76 mmol), de chlorure de chlorométhanesulfonyl (561 mg ; 3,76 mmol) et du tertbutoxycarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (520 mg ; 2,07 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 2. La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie

sur colonne de gel de silice éluée par un mélange  
chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:19:1 ; v/v). Le produit pur est isolé  
5 sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide  
chlorhydrique dans l'éther au composé attendu (580 mg ; 56%).

10 **Exemple 13 - Chlorhydrate de la 4-m-chlorophenyl 1-(tryptamine 5-O-  
propyl) pipérazine :**



20 **13A - 4-m-chlorophenyl 1-(terbutoxycarbamate-tryptamine 5-O-propyl)  
pipérazine :**



30 Un mélange de la 1-(3-chlorophényl)-4-(3-chloropropyl) pipérazine (700 mg ; 2,56 mmol) et du terbutoxycarbamate de la 5-hydroxytryptamine 1A (353 mg ; 1,28 mmol) dans le diméthylformamide (6 ml) en présence d'iodure de potassium (425 mg ; 2,56 mmol) et de carbonate de potassium (530 mg ; 3,84 mmol) est chauffé à 100°C pendant 7 heures. Le milieu est ensuite  
35 dilué à l'éther, lavé à l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de

silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol (20:1 ; v/v). Le composé pur est isolé sous forme de sirop (426 mg ; 65 %).

5

**13 - Chlorhydrate de la 4-*m*-chlorophenyl 1-(tryptamine 5-O-propyl) pipérazine :**

10

Le composé 13A (200 mg ; 0,39 mmol), traité dans les conditions décrites pour la préparation du produit 1 à partir du produit 1D et purifié dans les mêmes conditions permet d'obtenir un sirop incolore (133 mg ; 75 %).

15

Ce sirop conduit au chlorhydrate 13 par addition de la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique dans l'éther.

20

25

30

35

## ETUDE D'AFFINITE POUR LES RECEPTEURS 5-HT<sub>1D</sub>

5

Cette étude est réalisée selon la technique décrite par Herrick-Davis et Titeler (J. Neurochem. 50, 1624-1631, 1988).

10

### - Préparation des membranes :

Des cerveaux de mouton sont prélevés à l'abattoir local et transportés dans la glace. Les noyaux caudés sont prélevés, pesés et homogénéisés au Polytron pendant 20 sec (vitesse 6-7) dans 20 volumes de Tris-HCl 50 mM, pH 7,7. L'homogénat est centrifugé 10 mn à 48000 g avec une centrifugeuse L5 50E (Beckman).

15

Le culot repris par 20 volumes de Tris-HCl 50 mM, pH 7,7 est placé dans un bain-marie à 37°C pendant 10 mn, puis recentrifugé 10 mn à 48000 g. Le culot alors obtenu est aussitôt congelé en fractions de 0,5 g de tissu.

20

### - Affinités :

Le culot est décongelé et homogénéisé au Dounce dans 80 volumes de Tris-HCl, 50 mM pH 7,7 contenant 4 mM CaCl<sub>2</sub>, 10  $\mu$ M de pargyline et 0,1 % d'acide ascorbique.

25

La liaison est réalisée à 25° C en incubant pendant 30 mn :

30

- 0,1 ml de tampon ou 10  $\mu$ M en concentration finale de sumatriptan pour obtenir la liaison non spécifique, ou le produit faisant partie de cette invention à différentes concentrations (entre 10<sup>-10</sup> et 10<sup>-6</sup>M).

35

- 0,8 ml de suspension de membrane

- 0,1 ml de <sup>3</sup>H-5-HT (15 à 30 Ci/mM, New England Nuclear France)

5 L'incubation est terminée par la filtration rapide sur filtres GF/B et  
rinçage avec 3 fois 3 ml de tampon glacé, à l'aide d'un harvester de  
fabrication Brandel permettant de filtrer 48 échantillons. Les filtres sont  
introduits dans des fioles contenant 4 ml de liquide scintillant emulsifier-safe  
10 (Packard) et la radioactivité mesurée avec un compteur Tri-carb 4640  
(Packard).

L'CI<sub>50</sub> (concentration qui inhibe de 50 % l'affinité spécifique) est  
déterminée graphiquement.

15 Les CI<sub>50</sub> des différents produits faisant partie de cette invention pour  
les autres récepteurs ont été mesurées selon les techniques décrites dans les  
références suivantes:

\* Récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et B

20 Peroutka S.J. Pharmacological differentiation and characterization of  
5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1C</sub> binding sites in rat frontal cortex. J.  
Neurochem., 45, 529-540, 1986.

\* Récepteur 5-HT<sub>1C</sub>

25 Pazos A., Hoyer D. and Palacios J.M. The binding sites of  
serotonergic ligands to the porcine choroid plexus : characterization of  
a new type of serotonin recognition site. Eur. J. Pharmacol., 106,  
539-546, 1985.

\* Récepteur 5-HT<sub>2</sub>

30 Leysen J.E., Niemegeers C.J.E., Van Nueten J.M. and Laduron  
P.M. <sup>3</sup>H-ketanserin (R 41468), a selective <sup>3</sup>H ligand for serotonin<sub>2</sub>  
receptor binding sites. Mol. Pharmacol., 21, 301-330, 1982.

\* Récepteur  $\alpha$  1 - adrénergique

35 Leslie Morrow A. and Creese I. Characterization of  $\alpha$ 1-adrenergic  
receptor subtypes in rat brain : a reevaluation of <sup>3</sup>H-WB4101 and <sup>3</sup>H  
prazosin binding. Mol. Pharmacol. 29, 321-330, 1986.

\* Récepteur  $\alpha$  2 - adrénergique

5      Mallard N.J., Tyacke R., Hudson A.L. and Nutt D.S. Comparative  
binding studies of  $^3\text{H}$ -idazoxan and  $^3\text{H}$ -RX821002 in the rat brain.  
Brit.J.Pharmacol. 102, 221P, 1991.

\* Récepteur D2 - dopaminergique

10      Nisnik H.B., Grigoriadis D.E., Pri-Bar I., Buchman O. and Seeman  
P. Dopamine D2 receptors selectively labeled by a benzamide  
neuroleptic :  $^3\text{H}$ -YM-09159-2 Naunyn-Schmiedeberg's Arch.  
Pharmacol. 329, 333-343, 1985.

15

20

25

30

35

**Profil d'affinité des molécules (CI50 x 10-9M)**

Exemple*	$\alpha$ 2	$\alpha$ 1	D2	5-HT <sub>1D</sub>		5-HT <sub>1A</sub>		5-HT <sub>1B</sub>		5-HT <sub>1C</sub>	5-HT <sub>2</sub>	Ratio <sup>x</sup> 1A/1D
				moyen.	STD#	moyen.	STD#	moyen.	STD#			
1D	7000	8500	>100	6.5	1.5	120		-		-	2000	18.5
3	>1000	>1000	>1000	7	0.7	33.5	14.8	1.9	0.1	4000	>1000	4.8
1	>1000	>1000	>1000	2.1	0.1	23.5	4.9	0.6		3000	>1000	11.2
4	>1000	>1000	>1000	3.2	0.2	115	70.7	1.9	0.5	1800	>1000	35.9
5	>1000	>1000	>1000	29.3	26.6	240	56.6	6	0.7	>1000	>1000	8.2
5A	>1000	>1000	>1000	2	0.3	34.5	0.7	1	0.1	1000	>1000	17.3
6A	>1000	>1000	>1000	16	5.7	100	14.1	1.5		>1000	>1000	6.3
7	>1000	>1000	>1000	725	35.4	>1000		355	148.5	>1000	>1000	>1.4
6	>1000	>1000	>1000	2.9	1.0	23.5	2.1	1.1	0.7	>1000	>1000	8.1
8	-	-	-	>1000		>1000		1000		-	-	
9	>1000	>1000	>1000	190	42.4	325	7.1	85	21.2	600	550	1.7
10	>1000	>1000	>1000	710	14.1	465	21.2	335	233.3	>1000	>1000	0.7
11	-	-	-	6.0	-	125	-	5.5	-	1000	>1000	20.8

\* Les exemples sont ceux décrits dans le texte pour illustrer l'invention.

# STD correspond à l'écart type.

x Rapport des CI<sub>50</sub> de chaque produit pour les récepteurs 5HT<sub>1A</sub> et 5HT<sub>1D</sub>.

5 Les nouveaux composés indoliques dérivés de pipérazine faisant partie de  
cette invention sont des ligands ayant une affinité exceptionnelle pour les  
récepteurs 5 HT<sub>1D</sub> et 5 HT<sub>1B</sub> comme le démontrent les exemples décrits ci-  
dessus. De nombreux composés, faisant partie intégrante de la présente  
10 invention, présentent en outre l'avantage d'être particulièrement sélectifs  
pour le récepteur 5 HT<sub>1D</sub> par rapport aux récepteurs 5 HT<sub>1A</sub>, 5 HT<sub>1C</sub>, 5  
HT<sub>2</sub>,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , D<sub>2</sub>. La sélectivité des composés de la présente invention et en  
particulier leur affinité préférentielle pour le récepteur 5 HT<sub>1D</sub> par rapport  
au récepteur 5 HT<sub>1A</sub> représente un avantage très important par rapport aux  
15 ligands du récepteur 5 HT<sub>1D</sub> connus jusqu'ici (cf. Annual Reports in  
Medicinal Chemistry, vol 27, chapitre 3, p.25 ; Academic Press, 1992).

En thérapeutique humaine, les composés de formule générale (I) selon  
l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et la prévention des  
désordres liés à la sérotonine. Ces composés peuvent donc être utilisés dans  
20 le traitement et la prévention de la dépression, des désordres compulsifs  
obsessionnels, de la boulimie, de l'agressivité, de l'alcoolisme, du  
tabagisme, de l'hypertension, de la nausée, du dysfonctionnement sexuel, du  
comportement asocial, de l'anxiété, de la migraine, de la maladie  
d'Alzheimer et des troubles de la mémoire.

25 La présente invention concerne également les médicaments constitués par au  
moins un composé de formule (I) à l'état pur ou sous forme d'une  
composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceu-  
tiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les  
30 médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale,  
parentérale, rectale, topique ou tout autre voie d'administration.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés  
des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou  
35 des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est  
mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose,



5        saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

10       Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

15       Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier  
20       l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration  
25       aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

30       Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

35       Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

5 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,25 g) par jour de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active, de préférence de 1 mg à 50 mg.

10 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter. Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention [dans ces exemples, le terme "composant actif" désigne un ou plusieurs (généralement un) des composés de formule (I) selon la présente invention] :

15

#### Comprimés

On peut les préparer par compression directe ou en passant par une granulation au mouillé. Le mode opératoire par compression directe est préféré mais il peut ne pas convenir dans tous les cas selon les doses et les propriétés physiques du composant actif.

20

#### *A - Par compression directe*

	mg	pour	1
comprimé			
composant actif		10,0	
25 cellulose microcristalline B.P.C.		89,5	
stéarate de magnésium		<u>0,5</u>	
		100,0	

On passe le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250  $\mu$ m de côté, on mélange avec les excipients et on comprime à l'aide de poinçons de 6,0 mm. On peut préparer des comprimés présentant d'autres résistances mécaniques en modifiant le poids de compression avec utilisation de poinçons appropriés.

30

#### *B - Granulation au mouillé*

35

	mg pour un comprimé
composant actif	10,0

	lactose Codex	74,5
	amidon Codex	10,0
5	amidon de maïs pré-gélatinisé Codex	5,0
	stéarate de magnésium	<u>0,5</u>
	Poids à la compression	100,0

- 10 On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250  $\mu\text{m}$  et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon pré-gélatinisé. On humidifie les poudres mélangées par de l'eau purifiée, on met à l'état de granulés, on sèche, on tamise et on mélange avec le stéarate de magnésium. Les granulés lubrifiés sont mis en comprimés comme pour les formules par compression directe. On peut appliquer sur les comprimés une pellicule de
- 15 revêtement au moyen de matières filmogènes appropriées, par exemple la méthylcellulose ou l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose, selon des techniques classiques. On peut également revêtir les comprimés de sucre.

#### Capsules

- |    |                             |                     |
|----|-----------------------------|---------------------|
| 20 |                             | mg pour une capsule |
|    | composant actif             | 10,0                |
|    | * amidon 1500               | 89,5                |
|    | stéarate de magnésium Codex | <u>0,5</u>          |
|    | Poids de remplissage        | 100,0               |
- 25 \*une forme d'amidon directement compressible provenant de la firme Colorcon Ltd, Orpington, Kent, Royaume Uni.
- 30 On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250  $\mu\text{m}$  et on mélange avec les autres substances. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure n°2 sur une machine à remplir appropriée. On peut préparer d'autres unités de dosage en modifiant le poids de remplissage et, lorsque c'est nécessaire, en changeant la dimension de la capsule.

#### Sirop

- |    |                 |                     |
|----|-----------------|---------------------|
| 35 |                 | mg par dose de 5 ml |
|    | composant actif | 10,0                |

	saccharose Codex	2750,0
	glycérine Codex	500,0
5	tampon )	
	arôme )	
	colorant )	q.s.
	préservateur )	
	eau distillée	5,0
10	On dissout le composant actif, le tampon, l'arôme, le colorant et le préservateur dans une partie de l'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le restant de l'eau à 80°C et on y dissout le saccharose puis on refroidit. On combine les deux solutions, on règle le volume et on mélange. Le sirop obtenu est clarifié par filtration.	

15

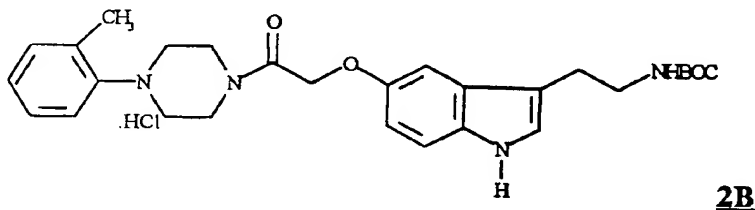
Suppositoires

	Composant actif	10,0 mg
	* Witepsol H15 complément à	1,0 g
20	* Marque commercialisée pour Adeps Solidus de la Pharmacopée Européenne.	
	On prépare une suspension du composant actif dans le Witepsol H15 et on l'introduit dans une machine appropriée avec moules à suppositoires de 1 g.	

Liquide pour administration par injection intraveineuse

25		g/l
	composant actif	2,0
	eau pour injection Codex complément à	1000,0
30	On peut ajouter du chlorure de sodium pour régler la tonicité de la solution et régler le pH à la stabilité maximale et/ou pour faciliter la dissolution du composant actif au moyen d'un acide ou d'un alcali dilué ou en ajoutant des sels tampons appropriés. On prépare la solution, on la clarifie et on l'introduit dans des ampoules de dimension appropriée qu'on scelle par fusion du verre. On peut également stériliser le liquide pour injection par chauffage à l'autoclave selon l'un des cycles acceptables. On peut également	
35	stériliser la solution par filtration et introduire en ampoule stérile dans des	

**2B - Chlorhydrate de la 4-*o*-tolyl 1-(terbutoxycarbamate-tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :**



Un mélange du composé 1A (2,27 g ; 8,23 mmol) et du composé 2A (3,7 g ; 14,8 mmol) dans la méthyléthylcétone (45 ml), en présence de carbonate de potassium (2,8 g ; 20,6 mmol) et d'iodure de potassium (70 mg ; 0,41 mmol) est chauffé au reflux pendant 5 heures. Le milieu est ensuite dilué à l'acétate d'éthyle, filtré sur célite, lavé à la soude (0,5N), à l'eau, puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (4:1 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore (3,16 g ; 78 % pour les 2 étapes).

Ce produit est dilué dans le dichlorométhane et le chlorhydrate est formé par addition de la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique dans l'éther. Les cristaux sont recristallisés dans l'acétate d'éthyle.

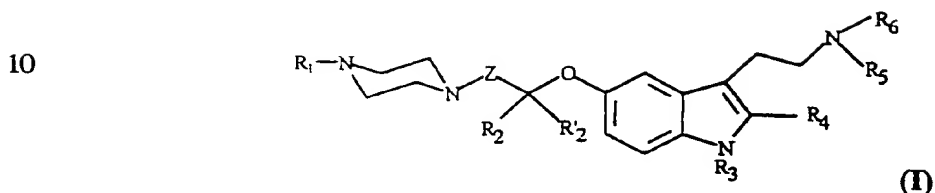
Les caractéristiques structurales et physiques sont décrites dans l'exemple 1D.

**2 - Chlorhydrate de la 4-*o*-tolyl 1-(tryptamine 5-O-carboxyméthyl) pipérazide :**

Le produit 2B (3,2 g ; 6,61 mmol) conduit au produit 2 (1,7 g ; 67%) par la méthode préalablement décrite pour la synthèse du produit 1 à partir de 1D. Le produit 2 obtenu possède les mêmes caractéristiques structurales et physiques que l'exemple 1.

# 5     Revendications

## 1 - Composés répondant à la formule générale (I)



15     dans laquelle

20      $R_1$      représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire ou un radical phényle, benzyle, cycloalkyle, polycycloalkyle, dibenzocycloalkyle, dibenzooxépine, dibenzoazépine, dibenzothiépine, benzopyrrolocycloalkyle, benzothiénocycloalkyle, naphthyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, aryle, acyle, alcoxy et alkyl thio.

25      $Z$      représente  $C=O$ ,  $SO_2$ , ou  $(CH_2)_n$  dans lequel  $n$  est compris entre 1 et 5.

30      $R_2$      représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire, ou, un radical phényle, benzyle, cycloalkyle, pyrrole, furane, pyridinyle, thiophényle, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, aryle, acyle, alcoxy et alkylthio.

35      $R'_2$      représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire ou un radical phényle.

- 5      **R<sub>3</sub>**    représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire, ou un radical benzyle ou phénéthyle.
- R<sub>4</sub>**    représente un atome d'hydrogène, de chlore, de fluor ou de brome ou un radical alkyle linéaire ou ramifié.
- 10     **R<sub>5</sub>**    représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire ou un radical benzyle ou phénéthyle.
- R<sub>6</sub>**    représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, un radical acyle (COR<sub>7</sub>), acyloxy (CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>) ou acylamino (CONHR<sub>7</sub>) dans lesquels R<sub>7</sub> représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, ou un radical phényle diversement substitué.
- 15

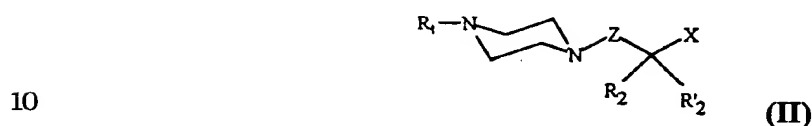
leurs sels, solvats et bioprécurseurs acceptables pour usage thérapeutique.

- 20     2 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R<sub>1</sub> représente un groupe aryle tel qu'un phényle ou un naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, aryle, acyle, alcoxy et alkylthio.
- 25     3 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R<sub>1</sub> représente une dibenzothiépine.
- 4 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que Z représente CO.
- 30     5 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que Z représente SO<sub>2</sub>.
- 6 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que Z représente (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> dans lequel n est compris entre 1 et 5.
- 35

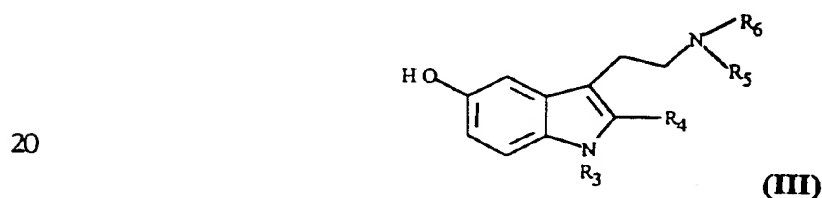
- 5 7 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_2$  et  $R'_2$  représentent un hydrogène.
- 8 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_2$  représente un hydrogène.
- 10 9 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_2$  représente un méthyle.
- 15 10 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_2$  représente un groupement phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, aryle, acyle, alcoxy ou alkylthio.
- 11 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_3$  représente un hydrogène.
- 20 12 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_4$  représente un hydrogène.
- 13 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_5$  et  $R_6$  représentent un hydrogène.
- 25 14 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_5$  est un radical alkyle, linéaire ou ramifié.
- 30 15 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_5$  et  $R_6$  représentent un radical alkyle, linéaire ou ramifié.
- 35 16 - Composés selon l'une des revendications 1 à 15, à l'état de sel acceptable pour l'usage thérapeutique caractérisés en ce que ces sels sont des chlorhydrates, des bromhydrates, des sulfates, des fumarates ou des maléates.



- 17 - Procédé de préparation des composés de formule générale (I) selon la revendication 1 ou de leurs sels, solvats ou bioprécurseurs acceptables pour l'usage thérapeutique, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (II) :



- dans laquelle  $R_1$ , Z,  $R_2$  et  $R'_2$  ont les significations indiquées en référence à la formule générale (I) et où X est défini comme un groupe partant tel qu'un halogène (brome, iode ou chlore), un mésylate, un tosylate ou un triflate, avec un dérivé de la sérotonine de formule générale (III) :



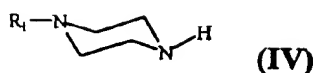
- dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  ont la signification indiquée en référence à la formule générale (I).

- 18 - Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle Z représente CO et  $R'_2$  représente un hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (V) :



- dans laquelle  $R_2$  a la signification indiquée en référence à la formule générale (I), avec, tout d'abord, un dérivé de formule générale (IV)

5



dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment, puis avec un dérivé de formule générale (III) dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme dans la formule générale (I).

10

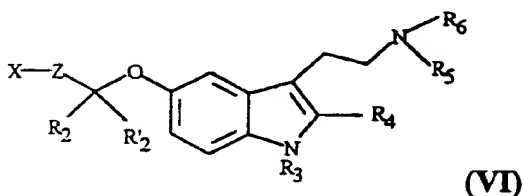
19 - Procédé selon l'une des revendications 17 et 18 caractérisé en ce que l'on convertit un composé de formule générale (I) ou un sel ou dérivé protégé d'un tel composé en un autre composé de formule générale (I), et, ou, l'on convertit un composé de formule générale (I) ou un sel d'un tel composé en un sel, solvat ou bioprécurseur acceptable pour l'usage pharmaceutique.

15

20 - Procédé de préparation des composés de formule générale (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule (IV) dans laquelle  $R_1$  a la signification indiquée en référence à la formule (I) avec un dérivé de formule (VI) :

20

25



dans laquelle  $Z$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  ont la signification indiquée en référence à la formule (I) et dans laquelle  $X$  représente un groupe partant tel qu'un halogène, un mésylate, un tosylate, un triflate ou le groupe  $X-Z$  représente un ester activé propice à la formation d'une amide.

30

21 - Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 16 en combinaison avec un

35

- véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que  
préventif des désordres liés à la sérotonine.
- 5
- 22 - Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un  
composé selon l'une des revendications 1 à 16 en combinaison avec un  
véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement de la dépression.
- 10
- 23 - Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un  
composé selon l'une des revendications 1 à 16 en combinaison avec un  
véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement des désordres  
compulsifs obsessionnels.
- 15
- 24 - Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un  
composé selon l'une des revendications 1 à 16 en combinaison avec un  
véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement de l'anxiété.
- 20
- 25 - Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un  
composé selon l'une des revendications 1 à 16 en combinaison avec un  
véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement de la schizophrénie.
- 25
- 26 - Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un  
composé selon l'une des revendications 1 à 16 en combinaison avec un  
véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement de l'agressivité et/ou  
de l'alcoolisme et/ou du comportement asocial.
- 30
- 27 - Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un  
composé selon l'une des revendications 1 à 16 en combinaison avec un  
véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement de la migraine ou  
autres désordres vasospasmodiques.
- 35
- 28 - Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un  
composé selon l'une des revendications 1 à 16 en combinaison avec un  
véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement des désordres  
alimentaires tels que la boulimie et l'anorexie.

5 29 - Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent  
en tant que substances actives au moins un composé selon l'une quelconque  
des revendications 1 à 16 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique  
acceptable pour le traitement des dysfonctionnements sexuels.

10

15

20

25

30

35

**2699918**

**INSTITUT NATIONAL**  
**de la**  
**PROPRIETE INDUSTRIELLE**

# RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FR 9215919  
FA 480626

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,A	EP-A-0 457 701 (IMMUNOTECH S.A.) * revendications *	1,21
A	GB-A-2 082 175 (GLAXO GROUP LTD) * revendications *  -----	1,21,27
		<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)</b>
		C07D
<b>Date d'achèvement de la recherche</b> 03 SEPTEMBRE 1993		<b>Examineur</b> VAN BIJLEN H.
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		